

Лабораторно-инструментальная диагностика функции эндотелия, отражающей сосудистую жесткость: настоящее и перспективы. Обзор литературы

Савичева А. А., Бернс С. А., Исайкина О. Ю., Горшков А. Ю., Веремеев А. В., Драпкина О. М.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.
Москва, Россия

На протяжении многих лет сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смерти в мире. Одним из наиболее значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний является артериальная гипертензия. Дисфункция эндотелия выступает одним из центральных звеньев патогенетических механизмов формирования и прогрессирования сосудистой жесткости при артериальной гипертензии. Именно поэтому выявление и оценка функции эндотелия имеет высокую практическую значимость в практике врача-клинициста.

Цель обзора — проанализировать и обобщить имеющиеся данные по инструментальной и лабораторной диагностике дисфункции эндотелия, участвующей в формировании сосудистой жесткости.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, жесткость артерий, маркеры эндотелиальной дисфункции, сердечно-сосудистые заболевания, эндотелий.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания № 123020600126-7 "Выявление ранних пре-

дикторов сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированных состояний по данным 40-летнего наблюдения за лицами мужского пола (результаты проспективного и комплексного одномоментного исследований)".

Поступила 16/04-2025

Рецензия получена 30/04-2025

Принята к публикации 31/05-2025



Для цитирования: Савичева А. А., Бернс С. А., Исайкина О. Ю., Горшков А. Ю., Веремеев А. В., Драпкина О. М. Лабораторно-инструментальная диагностика функции эндотелия, отражающей сосудистую жесткость: настоящее и перспективы. Обзор литературы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(6):4426. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4426. EDN: KQRZKK

Paraclinical diagnostics of endothelial function reflecting vascular stiffness: the present and prospects. Literature review

Savicheva A. A., Berns S. A., Isaykina O. Yu., Gorshkov A. Yu., Veremeev A. V., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

For many years, cardiovascular diseases remain the leading cause of death in the world. The most significant risk factor for their development is hypertension. Endothelial dysfunction is one of the central links in the pathogenetic mechanisms of the formation and progression of vascular stiffness in hypertension. That is why the identification and assessment of endothelial function is of high practical importance for practitioner.

The review aim is to analyze and summarize the available data on paraclinical diagnostics of endothelial dysfunction involved in the formation of vascular stiffness.

Keywords: hypertension, endothelial dysfunction, vascular stiffness, endothelial dysfunction markers, cardiovascular diseases, endothelium.

Relationships and Activities. The work was carried out within the state assignment № 123020600126-7 "Identification of early predictors

of cardiovascular diseases and associated conditions based on 40-year follow-up of males (results of prospective and comprehensive cross-sectional studies)".

Savicheva A. A. * ORCID: 0000-0003-0068-8071, Berns S. A. ORCID: 0000-0003-1002-1895, Isaykina O. Yu. ORCID: 0000-0002-8939-0716, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Veremeev A. V. ORCID: 0000-0001-9946-1015, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: alyona.sawi4ewa@yandex.ru

Received: 16/04-2025

Revision Received: 30/04-2025

Accepted: 31/05-2025

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alyona.sawi4ewa@yandex.ru

[Савичева А. А. * — аспирант отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-0068-8071, Бернс С. А. — д.м.н., руководитель лаборатории патогенетических аспектов коморбидности, профессор кафедры терапии института профессионального образования и аккредитации, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Исайкина О. Ю. — к.м.н., в.н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8939-0716, Горшков А. Ю. — к.м.н., зам. директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Веремеев А. В. — к.м.н., советник директора, ORCID: 0000-0001-9946-1015, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

For citation: Savicheva A.A., Berns S.A., Isaykina O.Yu., Gorshkov A.Yu., Veremeev A.V., Drapkina O.M. Paraclinical diagnostics of endothelial function reflecting vascular stiffness: the present and prospects. Litera-

ture review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(6):4426. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4426. EDN: KQRZKK

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АДМА — асимметричный диметиларгинин, ДЭ — дисфункция эндотелия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, НЭ — нейтрофильная эластаза, ПВ — пульсовая волна, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТМ — тромбомодулин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦЭК — циркулирующие эндотелиальные клетки, ЭТ-1 — эндотелин-1, AI — Augmentation Index (индекс augmentation), CAVI — сердечно-лodyжечный сосудистый индекс, FMD — Flow Mediated Dilatation, NO — оксид азота, PTX-3 — пентраксин-3, RI — Reflection Index (индекс отражения), SI — Stiffness Index (индекс жесткости сосуда), vWF — фактор фон Виллебранда.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Дисфункция эндотелия (ДЭ) представляет собой патологическое состояние, при котором нарушен баланс продукции клетками сосудистого эндотелия различных биологически активных веществ с увеличением концентрации в крови вазоконстрикторов, провоспалительных и протромбогенных факторов. ДЭ является ключевым звеном в развитии многих хронических неинфекционных заболеваний, включая обусловленные атеросклерозом сердечно-сосудистые заболевания, артериальную гипертензию, хроническую сердечную недостаточность и сахарный диабет 2 типа.
- ДЭ, которая часто предшествует появлению клинических симптомов указанных заболеваний, можно рассмотреть в качестве возможного диагностического маркера сосудистой жесткости.

Что добавляют результаты исследования?

- Проведенный анализ научных публикаций может стать основой формирования комплексного подхода к оценке эндотелиальной функции, нарушение которой приводит к увеличению сосудистой жесткости.

Key messages

What is already known about the subject?

- Endothelial dysfunction (ED) is a pathological condition in which the balance of synthesis of various biologically active substances by endothelial cells is disturbed, characterized by hyperproduction of vasoconstrictors, prothrombotic and proinflammatory factors. This condition is a key link in the development of many noncommunicable diseases, including atherosclerosis, hypertension, heart failure and type 2 diabetes.
- ED often precedes the onset of clinical symptoms of diseases, making it an early diagnostic marker of vascular stiffness.

What might this study add?

- Further study of ED pathogenesis may contribute to a personalized approach to the development of novel ED markers reflecting vascular stiffness.

Введение

На протяжении многих лет сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смерти в мире. По данным Росстата в 2022г число умерших от заболеваний сердечно-сосудистой системы составило 831557 человек (43,8% всех случаев смерти)¹. Одним из наиболее значимых факторов риска развития ССЗ, поддающимся модификации, является артериальная гипертензия (АГ), в патогенезе которой существенную роль играют функциональные и морфологические изменения сосудистого эндотелия [1, 2].

Эндотелий сосудистой стенки представляет собой однослойный эпителий мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность артерий, вен, сосудов микроциркуляторного русла, лимфатических сосудов, а также камер сердца [3]. Эндотелий выполняет в организме множество

важных функций — это, в первую очередь, барьерная функция, вазомоторная, на поверхности эндотелия экспрессируется ангиотензинпревращающий фермент; эндотелиоциты участвуют в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета; гемостатическая функция осуществляется за счет обеспечения тромборезистентности сосудистой стенки [4–7].

Бесспорный вклад в развитие АГ вносит избыточная сосудистая жесткость, для которой характерны количественные (утолщение фиброэластического компонента интимы, повышение накопления внеклеточного матрикса, повышение коллагенового компонента наряду со снижением эластического [8]) и качественные (сшивание молекул гликированного коллагена друг с другом, что приводит к потере эластичности коллагена и, как следствие, к снижению эластичности артерий и миокарда [9]) структурные изменения артериальной стенки, а также функциональные нарушения (преобладание вазоконстрикции над вазодилатацией) [10].

¹ Здравоохранение. Федеральная служба государственной статистики. <https://rosstat.gov.ru/folder/13721#>.

Дисфункция эндотелия (ДЭ) — это патологическое состояние, при котором возникает дисбаланс биологически активных веществ, характеризующийся гиперпродукцией вазоконстрикторов, протромбогенных и провоспалительных факторов. ДЭ выступает одним из центральных звеньев патогенетических механизмов формирования и прогрессирования АГ [11], являясь одной из ключевых составляющих патофизиологического каскада, запускающего системное воспаление, а также изменение тонуса и проницаемости сосудистой стенки [12]. Именно поэтому определение функции эндотелия, отражающей сосудистую жесткость, имеет высокую практическую значимость в работе врача-клинициста.

Цель обзора — проанализировать и обобщить имеющиеся данные по инструментальной и лабораторной диагностике ДЭ, участвующей в формировании сосудистой жесткости.

Материал и методы

Для достижения цели обзора по исследуемой теме был проведен поиск и анализ отечественных и зарубежных литературных обзоров, оригинальных статей, монографий из баз данных PubMed, eLibrary и РИНЦ с использованием следующих ключевых слов: эндотелий (endothelium), сосудистая жесткость (artery stiffness), АГ (arterial hypertension), дисфункция эндотелия (endothelial dysfunction), маркеры эндотелиальной дисфункции (markers of endothelial dysfunction), сердечно-сосудистые заболевания (cardiovascular diseases). Поиск проводили по заголовкам, содержанию аннотаций, ключевым словам. Всего проанализировано 92 источника. Глубина поиска составила 5 лет для зарубежных источников и 10 лет для отечественных работ. Из анализа было исключено 37 публикаций, представленные только в виде абстракта. В обзоре также представлены источники, опубликованные ранее 2015г, если в них содержится ценная информация, касающаяся данной темы.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 123020600126-7 "Выявление ранних предикторов сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированных состояний по данным 40-летнего наблюдения за лицами мужского пола (результаты проспективного и комплексного одномоментного исследований)".

Результаты

Одним из подходов к оценке сосудистой жесткости является характеристика функциональной активности эндотелия, нарушение которой приводит к его дисфункции. Очевидно, что подход к диагностике функции эндотелия должен быть комплексным, т.е. целесообразно использовать как инструментальные, так и лабораторные методы исследования.

Инструментальные методы исследования функции эндотелия

Инструментальные методы исследования функции эндотелия основаны на оценке жесткости со-

судистой стенки, скорости распространения пульсовой волны (ПВ) и определении эндотелий-зависимой вазодилатации, что в совокупности отражает вазомоторную состоятельность стенки сосуда.

Одним из наиболее распространенных методов оценки ДЭ является окклюзионная проба, разработанная Celermajer DS, et al. (1992) [13]. Этот способ оценки функции эндотелия носит название "поток-опосредованная дилатация" (Flow Mediated Dilatation — FMD). Данное неинвазивное исследование проводится при помощи ультразвукового датчика высокого разрешения в несколько этапов. Прежде всего регистрируется исходный диаметр плечевой артерии, после чего производят пережатие плечевой артерии манжетой на 5 мин, при этом давление в манжете превышает систолическое на 50 мм рт.ст. Затем через 45-60 сек после снижения давления в манжете повторно оценивают диаметр плечевой артерии. Во время проведения пробы происходит эндотелий-опосредованное выделение NO (оксида азота), что, в свою очередь, приводит к расширению сосудов, тем самым отражая вазомоторную функцию, показатель которой можно оценить количественно [14]. Прирост диаметра плечевой артерии после окклюзии в норме составляет 7-10% [15]. Anderson TJ, et al. (1995) было проведено исследование, в результате которого была обнаружена корреляция периферической функции эндотелия, оцениваемой методом FMD, и эндотелиальной функцией коронарных артерий [16]. В другом исследовании оценивали возможность выявления и определения выраженности атеросклероза сосудистой стенки, основного органа-мишени при АГ, в частности брахиоцефальных, бедренных и коронарных артерий по состоянию эндотелиальной функции при помощи пробы Celermajer DS. Полученные результаты свидетельствуют о возможности верификации выраженного атеросклеротического поражения во всех исследуемых артериальных бассейнах, с использованием результатов этой пробы [17].

Наиболее простым и быстрым способом оценки вазомоторной функции эндотелия является метод анализа формы периферической ПВ, регистрируемой при помощи пальцевой фотоплетизмографии. На основании полученных данных рассчитывают ряд показателей. Это индекс жесткости сосуда (SI, Stiffness Index), индекс отражения (RI, Reflection Index) и Индекс аугментации (AI, Augmentation Index). SI отражает среднюю скорость распространения ПВ по крупным резистивным сосудам, которая на сегодняшний день считается "золотым стандартом" в оценке жесткости сосудистой стенки [18, 19]. RI характеризует тонус мелких мышечных артерий. В ходе проведения ряда исследований была выявлена корреляция между показателем RI и сосудистым тонусом, что позволяет оценить функцию эндотелия [18, 20]. Индекс AI

характеризует вклад давления отраженной волны в пульсовое артериальное давление (АД). Именно эта составляющая пульсового АД существенно увеличивается при повышении артериальной жесткости, способствуя росту центрального АД и увеличению постнагрузки на миокард. Доступность и простота применения дают возможность использовать данный метод в эпидемиологических исследованиях [21]. В ходе исследования Mitchell G, et al. (2010) были сделаны выводы о том, что оценка состояния сосудистой стенки у пациентов с АГ методом контурного анализа ПВ позволяет диагностировать нарушения демпфирующей функции артериальных сосудов на более раннем этапе в сравнении с выявлением структурных изменений, проводимых при ультразвуковом дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий [22].

Еще одним методом неинвазивной оценки артериальной жесткости является определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса — CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index). Метод основан на расчете индекса жесткости β , а полученные данные не зависят от уровня АД в момент проведения исследования. Индекс CAVI отражает специфическую жесткость всего артериального сегмента, включая аорту на всем протяжении, которая, в свою очередь, ассоциируется с наличием и тяжестью коронарного атеросклероза и предлагается в качестве его предиктора [23]: чем выше показатель CAVI, тем большую жесткость имеет стенка сосуда. В исследовании Miyoshi T, et al. (2021) была получена значимая корреляция между индексом CAVI и толщиной комплекса интима-медиа по данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий [24]. Kotani K, et al. (2010) было проведено исследование, в результате которого обнаружили что, у пациентов с нормальными цифрами АД и с высокими значениями CAVI вероятность развития АГ в будущем была достоверно выше [25]. Еще в одном крупном исследовании, проведенном Nagayama D, et al. (2018), принимали участие лица без ССЗ в анамнезе. В ходе определения индекса CAVI было выявлено, что обнаружение повышенного уровня АД у пациентов было связано с повышенным уровнем CAVI [26].

Таким образом, спектр неинвазивных диагностических методов достаточно широк, однако с их помощью не всегда удается определить развитие ДЭ на ранних этапах [27].

Лабораторные методы исследования ДЭ

Использование лабораторных методов при изучении ДЭ позволяет оценить активность биохимических процессов, протекающих в клетках эндотелия, и охарактеризовать разные стороны функции эндотелия: вазомоторную, гемостатическую, иммунную, ангиогенную.

Вазомоторная функция, которая обеспечивает выработку вазоконстрикторов и вазодилаторов,

является важнейшей функцией сосудистого эндотелия.

NO — основной эндогенный медиатор, обладающий широким набором свойств: он отвечает за регуляцию тонуса мелких и средних кровеносных сосудов, способствуя расслаблению гладкомышечных клеток сосудистой стенки, принимает участие в иммунных реакциях и выступает антитромбогенным фактором гемостаза [28]. Поскольку NO весьма нестабилен и имеет короткий период жизни, его прямой количественный анализ в крови человека достаточно сложен. На сегодняшний день описано большое многообразие методов количественной оценки суммарных метаболитов NO — нитритов и нитратов: электрохимические, флуоресцентные и хемилюминесцентные методы, капиллярный электрофорез, газовая хроматография и масс-спектрометрия, которые, однако в повседневной практике не применяются, т.к. требуется достаточно сложная подготовка больного к исследованию и наличие сложной аппаратуры. Вместе с тем, достаточно легко выполнимым является модификация одного из вариантов одноэтапного количественного определения суммарных метаболитов NO [29].

Одним из маркеров-кандидатов ДЭ считается асимметричный диметиларгинин (АДМА) — эндогенный ингибитор NO-синтазы (фермента, который катализирует образование NO из L-аргинина эндотелиальных клетках). Повышение концентрации АДМА в крови ассоциировано с рядом патологических состояний, таких как АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), системный атеросклероз и гиперхолестеринемия [30, 31].

Основным вазоконстрикторным эндотелиальным фактором является пептид эндотелин-1 (ЭТ-1), высокая концентрация которого приводит к увеличению выработки в клетках эндотелия супероксид-аниона и развитию окислительного стресса, что сопровождается нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации и приводит к инициации провоспалительных процессов. ЭТ-1 рассматривается как маркер-кандидат ДЭ при коронарном атеросклерозе. Было показано, что повышение уровня ЭТ-1 в плазме крови коррелирует с тяжестью хронической сердечной недостаточности (ХСН), отмечается при АГ, ишемическом инсульте и имеет прогностическое значение для течения ИБС [32, 33].

Синдеканы представляют собой трансмембранные протеоглики — важнейший компонент гликокаликса, который вырабатывается эндотелием и располагается в зоне раздела тока крови и эндотелиальных клеток. При воздействии провоспалительных цитокинов на эндотелий происходит деструкция гликокаликса, что приводит к высвобождению молекул адгезии, вызывая соприкосновение эритроцитов и тромбоцитов со стенкой сосуда с последующей адгезией, и запуская дальнейший

воспалительный процесс [34]. В ряде исследований было показано, что повышение уровня синдекана-1 в плазме крови больных с острой декомпенсацией ХСН ассоциировано с более высоким риском развития острой почечной недостаточности, а у больных сахарным диабетом это соединение является специфическим маркером деструкции эндотелиального гликокаликса [35, 36]. Еще одной биомолекулой, ассоциированной с ДЭ, является синдекан-4. Опубликованы результаты исследования, проведенного Lipphardt M, et al. (2020), которые показали, что у лиц с резистентной АГ уровень синдекана-4 повышен в сравнении с условно здоровыми лицами.

Противовоспалительная функция эндотелия. К биологически активным факторам, продуцируемым эндотелиальными клетками, относятся медиаторы, влияющие на воспаление (провоспалительные и противовоспалительные).

Пентраксин-3 (РТХ-3) — белок острой фазы воспаления из семейства пентраксинов, к которому относится и С-реактивный белок, способствует развитию сосудистого воспаления и ДЭ. На сегодняшний день проведен ряд исследований, которые подтвердили взаимосвязь между РТХ-3 и ДЭ. РТХ-3 изучался как потенциальный маркер ССЗ, включая АГ, ХСН, ИБС, инфаркт миокарда [37]. Liu H, et al. (2015) в своем исследовании обнаружили более высокий уровень РТХ-3 в плазме крови у пациентов с ХСН в сравнении с контрольной группой; кроме того, этот показатель увеличивался наряду с повышением функционального класса ХСН согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца — NYHA (New York Heart Association) [38]. Для измерения уровня РТХ-3 применяется метод ИФА (у здоровых людей уровень РТХ-3 составляет <2 нг/мл) [39].

Одним из регуляторов воспаления является фермент нейтрофильная эластаза (НЭ), причем в разных ситуациях она может выступать и как провоспалительный, и как противовоспалительный агент. Наиболее высокая концентрация НЭ обнаруживается в нейтрофилах, незначительные концентрации определяются в моноцитах и Т-лимфоцитах, а также в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. В экспериментальных моделях АГ у животных было показано, что увеличение механических нагрузок на кровеносные сосуды при остром повышении уровня АД способствует увеличению синтеза эластина и коллагена в артериях, с последующим значительным увеличением продукции НЭ [40]. Поскольку НЭ вовлечена в патогенез ряда хронических неинфекционных заболеваний, в частности ССЗ, ее можно рассматривать в качестве маркера-кандидата для оценки риска их развития. Определить активность НЭ можно при помощи кинетического метода, а концентрации — методом иммуноферментного анализа [41].

К довольно мощным медиаторам воспаления относится интерлейкин (ИЛ)-18 роль которого была показана в развитии многих патологических состояний: сахарный диабет, ревматоидный артрит, метаболический синдром, атеросклероз и др. [42–44]. Так, O'Brien LC, et al. (2014) на животных моделях острого инфаркта миокарда и дисфункции левого желудочка было продемонстрировано повышение ИЛ-18, что было сопряжено с развитием гипертрофии кардиомиоцитов и дисфункции миокарда [45]. В исследовании Güntürk EE, et al. (2021) изучалась взаимосвязь между уровнем ИЛ-18 и изменениями показателей суточного АД у пациентов с впервые диагностированной АГ. Согласно предоставленным данным, уровень ИЛ-18 в сыворотке крови был выше у пациентов с АГ в сравнении с контрольной группой. Повышение уровня ИЛ-18 было ассоциировано с более высоким уровнем систолического и диастолического АД в ночное время [46], вероятно, отражая связь между провоспалительной активностью эндотелия и АГ.

Адгезионная функция. Выявление и оценка нарушений адгезионной функции сосудистого эндотелия возможны за счет определения концентрации в сыворотке крови растворимых форм продуцируемых им адгезионных молекул. В качестве перспективных адгезионных молекул рассматривают Р-селектин и Е-селектин, изменения уровня которых отражают нарушения адгезивной функции эндотелия. Действительно, Р- и Е-селектины играют ключевую роль в процессе роллинга лейкоцитов, их прикрепления к эндотелию и последующей миграции в межклеточное пространство. Р-селектин хранится в тромбоцитах и эндотелиальных клетках и попадает в кровь при стимуляции или повреждении эндотелия. Е-селектин экспрессируется только в поврежденном эндотелии, тогда как интактный эндотелий его практически не экспрессирует [47, 48].

Гемостатическая функция. Наиболее распространенными соединениями, повышение концентрации которых свидетельствует о нарушении тромборезистентности эндотелия, являются: фактор фон Виллебранда (vWF), тромбомодулин, тканевой активатор плазминогена и его ингибиторы. При воспалении внутри сосуда vWF опосредует усиленную агрегацию тромбоцитов и их адгезию к эндотелию сосудов. Высокая концентрация vWF отмечается при многих патологических состояниях, развивающихся на фоне острого или хронического повреждения клеток эндотелия. Так, в настоящее время получены доказательства того, что vWF может служить маркером-кандидатом ДЭ при АГ, фибрилляции предсердий и даже при тяжелом течении хронической обструктивной болезни легких [49, 50].

Для оценки антикоагулянтной функции эндотелия в сыворотке крови определяют уровень тром-

бомодулина (ТМ). У здоровых людей концентрация ТМ в крови относительно низкая, а повышение уровня ТМ свидетельствует о повреждении эндотелия сосудов [51]. На сегодняшний день пороговые значения концентрации ТМ, превышение которых свидетельствует о повреждении эндотелия сосудов, не установлены. Однако известно, что при повреждении эндотелия, сопровождающемся протеолизом, концентрация ТМ в плазме крови увеличивается в 1,5–2 раза по сравнению с нормой у здоровых людей [52]. Согласно данным исследований Li F, et al. (2023), уровень ТМ >676,68 пг/мл с высокой чувствительностью (100%) и специфичностью (86,7%) указывает на нарушение целостности эндотелия, особенно при сочетании с другими маркерами, такими как vWF [53].

Еще одним патогенетическим механизмом ДЭ при механическом повреждении стенки сосуда (например, повышенная жесткость при АГ) может быть апоптоз эндотелиальных клеток, который сопровождается их слущиванием с сосудистой стенки. Такие дэсквамированные клетки обнаруживаются в периферической крови и называются "циркулирующие эндотелиальные клетки" (ЦЭК). В настоящее время для определения и подсчета количества ЦЭК применяется метод проточной цитофлуориметрии с использованием флуоресцентно меченых моноклональных антител CD146-PE [54]. В физиологических условиях гибель и попадание в кровеносное русло эндотелиальных клеток происходит в определенном количестве, а повышение уровня ЦЭК в крови происходит при их повреждении. На основании этого повышение уровня ЦЭК рассматривают как универсальный маркер ДЭ, ассоциированный с ИБС, ишемическим инсультом и ИМ [55]. Очевидно, что его оценка позволит прогнозировать течение заболеваний и оценивать эффективность терапии.

Литература/References

- Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119:243-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797936.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041 doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Zhiven' MK, Zaharova IS, Shevchenko AI, et al. A heterogeneity of endothelial cells. *Pathol Blood Circul Card Surg*. 2015;19(4-2):104-12. (In Russ.) Живень М. К., Захарова И. С., Шевченко А. И. и др. Гетерогенность клеток эндотелия. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015;19(4-2):104-12. doi:10.21688/1681-3472-2015-4-2-104-112.
- Hirase T, Node K. Endothelial dysfunction as a cellular mechanism for vascular failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302(3):H499-505. doi:10.1152/ajpheart.00325.2011.
- El-Sabban F. The endothelium and cardiovascular disease-a mini review. *MOJ Anat Physiol*. 2015;1(3):53-8. doi:10.15406/mojap.2015.01.00011.
- Huang Y, Rabb H, Womer KL. Ischemia-reperfusion and immediate T cell responses. *Cell Immunol*. 2007;248(1):4-11. doi:10.1016/j.cellimm.2007.03.009.
- Blaisdell FW. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovasc Surg*. 2002;10(6):620-30. doi:10.1016/s0967-2109(02)00070-4.
- Tesaro M, Mauriello A, Rovella V, et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med*. 2017;281(5):47182. doi:10.1111/joim.12605.
- Cunha PG, Cotter J, Oliveira P, et al. Pulse wave velocity distribution in a cohort study: from arterial stiffness to early vascular aging. *J Hypertens*. 2015;33(7):143845. doi:10.1097/HJH.0000000000000565.
- Sun Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension. *Hypertension*. 2015;65:2526. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03617.

Заключение

Таким образом, нарушение функции эндотелия является одним из самых ранних доклинических проявлений повреждения сосудистой стенки; именно поэтому большое значение имеет оценка его структуры и функционального состояния. Результаты многочисленных исследований подтверждают актуальность разработки и совершенствования подходов к неинвазивной диагностике ДЭ. Дальнейшее изучение уже имеющихся маркеров-кандидатов ДЭ и поиск новых имеют существенное значение для разработки методов ранней диагностики АГ, особенно у лиц молодого и среднего возраста, не имеющих развернутых клинических проявлений заболевания.

На сегодняшний день в литературе представлено большое многообразие публикаций, в которых рассматриваются потенциально возможные маркеры ДЭ. Обзор посвящен анализу конкретно тех параметров, которые отражают сосудистую жесткость. В качестве наиболее простых и удобных способов оценки артериальной жесткости можно рассматривать такие инструментальные методы исследования как объемная сфигмография, позволяющая оценить САVI, фотоплетизмография, позволяющая рассчитать такие параметры жесткости артерий, как SI и AI. В дополнение к инструментальным методам целесообразно определять такие биохимические показатели как ЭТ-1, АДМА, Р-селектин, активность НЭ, что позволит осуществить комплексный подход к оценке сосудистой жесткости, в т.ч. у больных АГ.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания № 123020600126-7 "Выявление ранних предикторов сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированных состояний по данным 40-летнего наблюдения за лицами мужского пола (результаты проспективного и комплексного одномоментного исследований)".

11. Kushakovskiy M. Essential hypertension (hypertension): Causes, mechanisms, clinic, treatment. 5. ed., substantially additional and revised St. Petersburg: Folio, 2002. p.414. (In Russ.) Кушаковский М. С. Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь): Причины, механизмы, клиника, лечение. 5. изд., существенно доп. и перераб. СПб.: Фолиант, 2002. p. 414. ISBN: 5-93929-045-0.
12. Jin Y, Ji W, Yang H, et al. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):293. doi:10.1038/s41392-020-00454-7.
13. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111-5. doi:10.1016/0140-6736(92)93147-f.
14. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Role of nitric oxide in flow-dependent vasodilation of human peripheral arteries in vivo. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1994;87(8):983-5.
15. Drapkina OM, Fadeeva MV. Arterial aging as a cardiovascular risk factor. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2014;20(4):224-31. (In Russ.) Драпкина О. М., Фадеева М. В. Сосудистый возраст как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Артериальная гипертензия. 2014;20(4):224-31. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-4-224-231.
16. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1235-41. doi:10.1016/0735-1097(95)00327-4.
17. Zhatkina MV, Gavrilova NE, Makarova YuK, et al. Diagnosis of multifocal atherosclerosis using the Celermajer test. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2638. (In Russ.) Жаткина М. В., Гаврилова Н. Е., Макарова Ю. К. и др. Мультифокальный атеросклероз: диагностика с помощью пробы Целермайера. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2638. doi:10.15829/1728-8800-2020-2638.
18. Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, et al. Determination of age related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clin Sci*. 2002;103:371-7. doi:10.1042/cs1030371.
19. Chowienczyk PJ, Kelly RP, MacCallum H, et al. Photo plethysmographic assessment of pulse wave reflection. Blunted response to endothelium-dependent beta-2-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:2007-14. doi:10.1016/s0735-1097(99)00441-6.
20. Laucevicius A, Ryliskyte L, Petruioniene Z, et al. First experience with salbutamol — induced changes in the photo plethysmographic digital volume pulse. *Semin Cardiol*. 2002;8:87-93.
21. Millasseau SC, Guigui FG, Kelly RP, et al. Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension* 2000;36:952-6. doi:10.1161/01.hyp.36.6.952.
22. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655.
23. Shirai K, Hiruta N, Song M, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(11):924-38. doi:10.5551/jat.7716.
24. Miyoshi T, Ito H. Arterial stiffness in health and disease: The role of cardio-ankle vascular index. *J Cardiol*. 2021;78(6):493-501. doi:10.1016/j.jcc.2021.07.011.
25. Kotani K, Miyamoto M, Taniguchi N. Clinical significance of the cardio-ankle vascular index (CAVI) in Hypertension. *Curr Hypertens Rev*. 2010;6:251-3. doi:10.2174/157340210793611659.
26. Nagayama D, Watanabe Y, Saiki A, et al. Difference in positive relation between cardio-ankle vascular index (CAVI) and each of four blood pressure indices in real-world Japanese population. *J Hum Hypertens*. 2019;33(3):210-7. doi: 10.1038/s41371-019-0167-1.
27. Timofeev YuS, Mikhailova MA, Dzhioeva ON, et al. Importance of biological markers in the assessment of endothelial dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(9):4061. (In Russ.) Тимофеев Ю. С., Михайлова М. А., Джиоева О. Н. и др. Значение биологических маркеров в оценке эндотелиальной дисфункции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(9):4061. doi:10.15829/1728-8800-2024-4061.
28. Metel'skaya VA, Gumanova NG. Oksid azota: rol' v regulyacii biologicheskikh funkciy, metody opredeleniya v krvi cheloveka. *Lab med*. 2005;7:19-24. (In Russ.) Метельская В. А., Гуманова Н. Г. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека. Лаб мед. 2005; 7:19-24.
29. Gumanova NG, Klimushina MV, Metel'skaya VA. Optimization of Single-Step Assay for Circulating Nitrite and Nitrate Ions (NOx) as Risk Factors of Cardiovascular Mortality. *Bull Exp Biol Med*. 2018;165(2):284-7. doi:10.1007/s10517-018-4149-z.
30. Landim MB, Casella Filho A, Chagas AC. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and endothelial dysfunction: implications for atherogenesis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(5):471-8. doi:10.1590/s1807-59322009000500015.
31. Berns SA, Kashtalap VV. Endothelial protective effect of pitavastatin. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8):3671. (In Russ.) Бернс С. А., Кашталап В. В. Эндотелий-протективный эффект питавастатина. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8):3671. doi:10.15829/1728-8800-2023-3671.
32. Ageyev FT, Ovchinnikov AG, Mareyev VYu, et al. Endothelial dysfunction and heart failure: a pathogenetic relationship and the potential for therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Consilium medicum*. 2001;3(2):61-3. (In Russ.) Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г., Мареев В. Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Consilium medicum. Сердечная недостаточность. 2001;3(2):61-3.
33. Avtandilov AG, Libov IA, Kiselev MV, et al. Prognostic role of endothelin-1 and possibilities of its correction in patients with unstable angina. *Russian Medical Journal*. 2008;4:211-7. (In Russ.) Автандилов А. Г., Либов И. А., Киселев М. В. и др. Прогностическая роль эндотелина-1 и возможности его коррекции у больных с нестабильной стенокардией. PMJ. 2008;4:211-7.
34. Rehm M, Bruegger D, Christ F, et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation*. 2007;116(17):1896-906. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.684852.
35. Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J, et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2006;55:1127-32. doi:10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1619.
36. Neves FM, Meneses GC, Sousa NE, et al. Syndecan-1 in acute decompensated heart failure- association with renal function and mortality. *Circ J*. 2015;79(7):1511-9. doi:10.1253/circj.CJ-14-1195.
37. Fornai F, Carrizzo A, Forte M, et al. The inflammatory protein Pentraxin 3 in cardiovascular disease. *Immun Ageing*. 2016; 13(1):25. doi:10.1186/s12979-016-0080-1.
38. Liu H, Guo X, Yao K, et al. Pentraxin-3 Predicts Long-Term Cardiac Events in Patients with Chronic Heart Failure. *Biomed Res Int*. 2015;817615. doi:10.1155/2015/817615.

39. Yamasaki K, Kurimura M, Kasai T, et al. Determination of physiological plasma pentraxin 3 (PTX3) levels in healthy populations. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(4):4717. doi:10.1515/CCLM.2009.110.
40. Keeley FW, Alatawi A. Response of aortic elastin synthesis and accumulation to developing hypertension and the inhibitory effect of colchicine on this response. *Lab Invest*. 1991;64(4):499-507.
41. Neshkova EA, Metelskaya VA, Timofeev YuS, et al. Neutrophil elastase as a promising biomarker of low-grade inflammation in chronic non-communicable diseases. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2025;28(4):142-8. (In Russ.) Нешкова Е.А., Метельская В.А., Тимофеев Ю.С. и др. Нейтрофильная эластаза как перспективный биомаркер воспаления низкой степени при хронических неинфекционных заболеваниях. *Профилактическая медицина*. 2025;28(4):142-8. doi:10.17116/profmed202528041142.
42. Mahmoud RA, el-Ezz SA, Hegazy AS. Increased serum levels of interleukin-18 in patients with diabetic nephropathy. *Ital J Biochem*. 2004;53(2):73-81.
43. Zhang PA, Wu JM, Li Y, et al. Association of polymorphisms of interleukin-18 gene promoter region with chronic hepatitis B in Chinese Han population. *World J Gastroenterol*. 2005;11(11):1594-8. doi:10.3748/wjg.v11.i11.1594.
44. Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in health and disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):649. doi:10.3390/ijms20030649.
45. O'Brien LC, Mezzaroma E, Van Tassell BW, et al. Interleukin-18 as a therapeutic target in acute myocardial infarction and heart failure. *Mol Med*. 2014;20(1):221-9. doi:10.2119/molmed. 2014.00034.
46. Güntürk EE, Güntürk İ, Topuz AN, et al. Serum interleukin-18 levels are associated with non-dipping pattern in newly diagnosed hypertensive patients. *Blood Press Monit*. 2021;26(2):87-92. doi:10.1097/MBP.0000000000000487.
47. De Mayer G, Herman A. Vascular endothelial dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis*. 1997;49:325-42. doi:10.1016/s0033-0620(97)80031-x.
48. Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, et al. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr*. 2013;109(Suppl 1):S1e34. doi:10.1017/S0007114512005119.
49. Stepanova TV, Ivanov AN, Terechkina NE, et al. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance (literature review). *Clinical laboratory diagnostics*. 2019;64(1):34-41. (In Russ.) Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(1):34-41. doi:10.18821/OB69-20190-64-1-34-41.
50. Kulik EG, Pavlenko VI, Naryshkina SV. Von Willebrand factor and vascular endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Amur Medical Journal*. 2017;1(17):41-3. (In Russ.) Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Фактор Виллебранда и дисфункция сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Амурский медицинский журнал*. 2017;1(17):41-3. doi:10.22448/amj.2017.17.41-43.
51. Putilina MV. Endothelium as a target for new therapeutic strategies in cerebral vascular diseases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(10):122-30. (In Russ.) Путилина М.В. Эндотелий — мишень для новых терапевтических стратегий при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10):122-30. doi:10.17116/jnevro2017117101122-130.
52. Zhao X, Yang S, Lei R, et al. Clinical study on the feasibility of new thrombus markers in predicting massive cerebral infarction. *Front Neurol*. 2023;13:942887. doi:10.3389/fneur.2022.942887.
53. Li F, Yuan L, Shao N, et al. Changes and significance of vascular endothelial injury markers in patients with diabetes mellitus and pulmonary thromboembolism. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):183. doi:10.1186/s12890-023-02486-5.
54. Erdbruegger U, Haubitz M, Woywodt A. Circulating endothelial cells: a novel marker of endothelial damage. *Clin Chim Acta*. 2006;373(1-2):17-26. doi:10.1016/j.cca.2006.05.016.
55. Petrishchev NN, Berkovich OA, Vlasov TD, et al. Diagnostic value of determination of desquamated endothelial cells in the blood. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika*. 2001;(1):50-2. (In Russ.) Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови. *Клиническая и лабораторная диагностика* 2001;(1):50-2.